

VACUNAS MIXTAS ANTISARAMPIONOSAS-ANTIVARIOLICAS Y OTRAS ¹

Dres. H. M. Meyer, Jr.,² H. E. Hopps,² B. C. Bernheim ² y R. D. Douglas ²

La selección y proporción adecuada de vacunas destinadas a aplicarse en forma mixta o simultáneamente y la debida consideración de las vías y técnicas de inoculación permitiría lograr el máximo beneficio en los futuros programas de medicina preventiva.

Se han realizado considerables experimentos sobre el terreno en el empleo de vacunas mixtas de virus vivo y en la inoculación simultánea pero separada de varios agentes vivos atenuados. En 1947, más de doce millones de habitantes del Africa Occidental habían recibido, por escarificación, una mezcla de vacunas antivariólica y anti-amarilica neurotrópica francesa (19). Asimismo, en varios estudios piloto se ha evaluado la inmunización con vacunas antivariólica, y anti-amarilica 17-D mezcladas o inoculadas simultáneamente (3, 6, 11, 12). En años recientes, se han utilizado ampliamente vacunas antipoliomielíticas trivalentes y bivalentes por vía oral (7, 23). En Rusia se han empleado mezclas de vacunas de virus vivo atenuado contra el sarampión y la parotiditis (24). En América y en Africa se ha inmunizado a los niños con vacunas mixtas antivariólicas y antisarampionosas administradas con el inyector de aire comprimido (14, 25), y en ese último continente se ha aplicado, por el mismo procedimiento, una mezcla trivalente de virus de

sarampión, viruela y fiebre amarilla 17-D a niños (14, 15). Asimismo, ha recibido atención la inoculación simultánea de virus vacunal y vacuna BCG susceptibles a estas tres infecciones, como posible medio de control de la viruela y la tuberculosis (10). También se aplicó la inoculación simultánea, pero separada, en un estudio limitado de la vacuna antipoliomielítica monovalente y de la vacuna antisarampionosa de virus vivo, ambas por vía oral (5).

La vacunación con agentes vivos, simultánea o mezclada, tiene grandes ventajas pero plantea también ciertos problemas. En este trabajo presentaremos datos obtenidos en nuestros primeros estudios de vacunas mixtas y utilizaremos esta información como base para el examen del tema.

Material y métodos

El material y los métodos empleados en el ensayo clínico de vacunas mixtas antisarampionosa, antivariólica y anti-amarilica en Ouagadougou, República del Alto Volta, ya se han descrito minuciosamente en otra ocasión (14). Los 545 niños que participaron en el estudio se distribuyeron en cinco grupos aproximadamente del mismo tamaño y recibieron vacunas solas o combinadas, de la manera siguiente: 1) sarampión, 2) viruela, 3) fiebre amarilla, 4) sarampión y viruela y 5) sarampión, viruela y fiebre amarilla. La mayoría de los niños eran me-

¹ Trabajo presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas contra Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y celebrada en Washington, D.C., del 7 al 11 de noviembre de 1966.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia, titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147, págs. 336-342, 1967).

² Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Md., E.U.A.

nores de un año, y ninguno de ellos tenía antecedentes de inmunización contra el sarampión, la viruela o la fiebre amarilla.

Después de un examen físico inicial, los niños fueron inoculados con volúmenes de 0.5 ml de la vacuna correspondiente o una mezcla de vacunas, para lo que se empleó un aparato automático de inyección por aire comprimido. Durante tres semanas se observó a los vacunados para determinar la presencia de reacciones vacunales. Se utilizaron las vacunas siguientes: 1) un lote experimental de vacuna de virus de sarampión atenuado de Enders, nivel B, preparada en cultivos tisulares de embrión de pollo (este material fue donado por el Dr. M. R. Hilleman, del Instituto Merck de Investigaciones Terapéuticas, West Point, Pensilvania); 2) un lote comercial de vacuna antivariólica, del tipo de embrión de pollo, bacteriológicamente estéril (Lab. Lederle, Pearl River, Nueva York, Lote 2096-12A), y 3) un lote comercial de vacuna anti-amarilla 17-D (Compañía Nacional de Drogas, Filadelfia, Pensilvania, Lote 5312). Las tres vacunas se suministraron en forma liofilizada y se conservaron refrigeradas hasta el momento de rehidratarlas y, cuando procedía, se mezclaban inmediatamente antes de su empleo. Las cantidades calculadas de virus atenuado administrado a cada persona en estas condiciones fueron las siguientes: sarampión, 12,000 dosis infectantes de cultivo tisular₅₀ (DICT₅₀); viruela, 1,500,000 DICT₅₀, y fiebre amarilla, 6,300,000 dosis letales para el ratón (DL₅₀). Se tomaron muestras sanguíneas estériles de los niños inmediatamente antes de la vacunación y al cabo de 18 ó 20 días. Los sueros, separados aseptícamente de los coágulos, se almacenaron y luego se enviaron congelados a los Institutos Nacionales de Salud para el ensayo de anticuerpos. Los métodos de ensayo de anticuerpos utilizados en las pruebas de los sueros de los niños vacunados fueron el de inhibición de la hemaglutinación (IH) para el sarampión (22) y la viruela (4), y las pruebas de neutralización para el sarampión

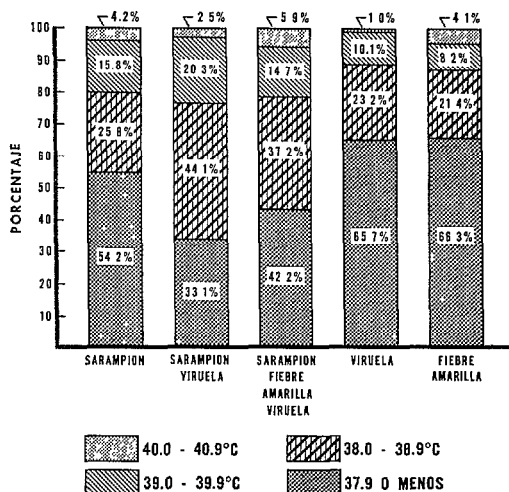
(13), la viruela (1) y la fiebre amarilla (9).

Resultados

Reacción clínica a la vacunación

Ninguno de los 545 niños vacunados presentó reacciones excepcionales o inesperadamente graves. Entre los niños que recibieron el virus atenuado del sarampión, solo o mezclado con otras vacunas, se registraron más reacciones febriles que en el grupo inoculado con vacuna antivariólica o con vacuna anti-amarilla exclusivamente (figura 1). El porcentaje de niños que registraron temperatura de 39.0°C o más altas en cualquier ocasión durante los 21 días de observación fue notablemente invariable en los tres grupos: sarampión, 20.0%; sarampión-viruela, 22.8%, y sarampión-viruela-fiebre amarilla, 20.6%. En una proporción de 45 a 52% de los niños de cada grupo que recibió vacuna antisarampionosa, se observó una erupción maculopapular entre nueve y quince días después de la vacunación. Estas erupciones se presentaron en general considerablemente modificadas, y sólo en algún caso se parecían a las manifestaciones cutáneas del sarampión natural.

FIGURA 1—Temperatura máxima durante los 21 días posteriores a la vacunación.



El 99% de los niños susceptibles presentaron las típicas reacciones cutáneas primovacunales después de la inoculación antivariólica. La adición de virus sarampiñoso solo o acompañado de virus amarílico no influyó en el carácter de las lesiones cutáneas.

En el transcurso del período de vigilancia, muchos vacunados presentaron síntomas o signos de infección o de enfermedades parasitarias. Comúnmente los pacientes se vieron aquejados de diarrea, trastornos de las vías respiratorias, otitis media, conjuntivitis purulenta e infección cutánea. Al parecer, esos problemas no guardaban relación con el tipo de vacuna administrada, ya que estuvieron igualmente distribuidos en los cinco grupos.

Respuesta de anticuerpos a la vacuna

En los grupos que recibieron vacuna antisarampiñosa, sola o acompañada de otras, una proporción de 97 a 100% de los sujetos presentaron anticuerpos sarampiñosos IH (sarampión exclusivamente, 97%; sarampión-viruela, 100%; sarampión-viruela-fiebre amarilla, 98%.)

Los datos de la figura 2 ofrecen información más detallada sobre el nivel de anti-

FIGURA 2—Respuesta de anticuerpos sarampiñosos de niños vacunados.

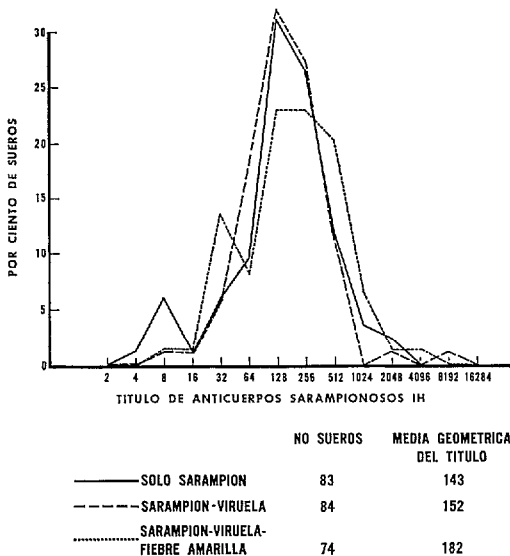
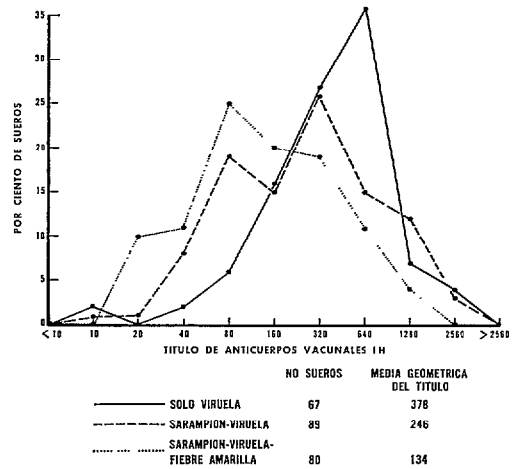


FIGURA 3—Respuesta de anticuerpos variólicos de niños vacunados.



cuerpos sarampiñosos IH. Fue muy poca la diferencia de media geométrica de los títulos (MGT) (143, 152 y 182) entre los tres grupos.

La vacuna antivariólica provocó una respuesta de anticuerpos IH en el 99 ó 100% de los niños susceptibles inoculados (sólo viruela, 100%; sarampión-viruela, 99%; sarampión-viruela-fiebre amarilla, 100%). Como indica la figura 3, los anticuerpos vacunales IH fueron comúnmente más elevados en el grupo que recibió solamente vacuna antivariólica y más reducidos en los niños que fueron inoculados con la mezcla de las tres vacunas. Estas diferencias en los títulos de anticuerpos resultan estadísticamente significativas en el orden de $P > 0.005$.

Los anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla se ensayaron mediante una prueba de protección del ratón. En un informe anterior (14) se describieron los criterios aplicados para calcular la seroconversión amarílica. Los resultados, que se resumen en el cuadro 1, revelan que el 7% de los niños inoculados con vacuna antiamarílica exclusivamente no desarrollaron anticuerpos neutralizantes, mientras que el 19% del grupo que recibió la vacuna trivalente siguió siendo serológicamente negativo.

Las pruebas de anticuerpos neutralizantes

CUADRO 1—Respuesta de anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla en niños inoculados con vacuna anti-amarillica sola o acompañada de otras vacunas.

Tipo de vacuna	Respuesta de anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla		
	Positiva ^a	Equívoca ^a	Negativa ^a
Fiebre amarilla 17-D	47/72 ^b (65%)	20/72 (28%)	5/72 (7%)
Sarampión-viruela-fiebre amarilla	51/81 (63%)	15/81 (19%)	15/81 (19%)

^a Véase el texto para método de cálculo.

^b El numerador indica el número de niños con la respuesta de anticuerpos especificada; el denominador indica el número de niños inoculados.

de virus de sarampión y vacunal se efectuaron en números representativos de sueros procedentes de grupos inoculados con vacunas monovalentes y polivalentes.

En el cuadro 2 se enumeran los resultados de la neutralización del virus sarampiñoso en comparación con las determinaciones de IH en sueros de 20 niños que sólo habían recibido vacuna antisarampiñosa, 9 que recibieron vacuna antisarampiñosa y antivariólica, y 22 que fueron inoculados contra el sarampión, la viruela y la fiebre amarilla. La determinación de los valores de MGT y la distribución de los títulos obtenidos con muestras individuales revela que los valores de anticuerpos IH fueron similares en los tres grupos. Los valores de anticuerpos neutralizantes correspondientes a los dos primeros grupos (vacuna antisarampiñosa sola y vacuna antisarampiñosa y antivarió-

lica) fueron también similares. En cambio, la respuesta de anticuerpos neutralizantes sarampiñosos de los niños que recibieron la vacuna trivalente resultó menor. Esas diferencias se reflejan en la MGT de los anticuerpos neutralizantes de 43.7, 54.4 y 17.0, respectivamente.

Las pruebas de anticuerpos neutralizantes e IH para los anticuerpos de virus vacunal se efectuaron en un número seleccionado de sueros pareados de niños que recibieron la vacuna sola o mixta (cuadro 3). Los títulos más elevados de anticuerpos neutralizantes de la vaccinia y los de IH fueron obtenidos en el grupo inoculado con la vacuna monovalente. La asociación de los virus sarampiñosos o amarillos en la vacuna ejerció, al parecer, un efecto supresivo en la respuesta de anticuerpos neutralizantes de la vaccinia. La MGT de anticuerpos neutralizantes de la vaccinia en los tres grupos fue de 187.4, 7.41 y 13.9, respectivamente.

Discusión

En nuestros estudios de vacunas mixtas antisarampiñosas-antivariólicas y antisarampiñosa-antivariólica-anti-amarillica (14, 15), no se observaron reacciones clínicas acentuadas. Además, en la amplia experiencia de otros investigadores que utilizaron vacunas como la antivariólica y la anti-amarillica (3, 6, 11, 12, 19), antipoliomielíticas bivalentes y trivalentes (7, 23), antisaram-

CUADRO 2—Respuesta de anticuerpos sarampiñosos neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación de niños inoculados con vacuna antisarampiñosa sola o mixta.

Tipo de vacuna	Prueba de anticuerpos	Título de anticuerpos sarampiñosos								Nº de vacunados	Media geométrica del título	
		< 8	8	16	32	64	128	256	512			1024 o >
Sarampión	Neut.		1	3	4	10	2				20	43.7
	IH		1		1	2	10	6				
Sarampión-viruela	Neut.				4	3	2				9	54.5
	IH					1	4	2	2			187.4
Sarampión-viruela-fiebre amarilla	Neut.	2	3	8	7	2					22	17.0
	IH				1	4	3	5	9			218.2

CUADRO 3—Respuesta de anticuerpos vacunales neutralizantes e inhibidores de la hemaglutinación de niños inoculados con vacuna antivariólica sola o mixta.

Tipo de vacuna	Prueba de anticuerpos	Título de anticuerpos vacunales										Nº de vacunados	Media geométrica del título	
		< 8	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048 o >			
Sarampión	Neut.					4	4	9	3				20	187.4
	IH						1	4	5	4	6			724.0
Sarampión-viruela	Neut.	4		2	1	1	1						9	7.41
	IH				1	4	1	2	1					109.1
Sarampión-viruela-fiebre amarilla	Neut.	4	4	5	3	2	2	1					21	13.9
	IH					1	4	10	3	3				282.0

pionosa y antivariólica (25), antisarampiónosa y antiparotídica (29), antivariólica y BCG (10), y antipoliomielítica monovalente y antisarampiónosa (5), no se demostró que la inoculación de estos agentes, simultáneamente o en asociación produjera ninguna respuesta clínica adversa. Teniendo en cuenta los años transcurridos y la multiplicidad de agentes examinados, se trata de una notable experiencia negativa.

En Inglaterra se notificaron de distintas fuentes dos casos de encefalitis relacionados con la inoculación de vacuna antivariólica seguida de la administración de vacuna antiamarílica unos días más tarde. Si bien estos casos se han mencionado en las publicaciones (3) como posibles reacciones vacunales y, naturalmente, han influido en las normas de vacunación antivariólica y antiamarílica (16), no existen verdaderas pruebas de que la doble inoculación de esos agentes fuera la causa efectiva de la encefalitis subsiguiente.

En muchos lugares del mundo, ante la evidente necesidad de vacunar en gran escala contra una serie de enfermedades evitables, es preciso continuar explorando las posibilidades de un mayor empleo de vacunas mixtas. Por ejemplo, durante más de 25 años, el empleo de vacunas mixtas antivariólicas y antiamarílicas en Africa Occidental ha ofrecido una solución práctica al problema

de la constante amenaza que plantean estas dos importantes enfermedades.

Naturalmente, el empleo de vacunas mixtas ha planteado la importante cuestión de la posibilidad de que la interferencia vírica reduzca la eficacia de uno o varios componentes de la vacuna. A este respecto, las opiniones expresadas en los trabajos publicados no coinciden. Algunos investigadores hallaron que las mezclas de vacuna antivariólica y antiamarílica neurotrópica francesa (19) o antiamarílica 17-D (6) resultaban totalmente eficaces si se administraban por escarificación. En cambio, otros autores han señalado que el virus vacunal interfiere en la seroconversión amarílica cuando se inocula *in duo*, pero no observaron reducción alguna en la respuesta de anticuerpos cuando los virus se inocularon en puntos distintos (3, 11, 12). En estudios de virus poliomiélfíticos atenuados, Sabin (23) y Horstmann (7) indicaron que estos virus pueden interferirse uno en otro o perder eficacia si en el conducto intestinal de los sujetos existen colonias de otros enterovirus.

En nuestro propio estudio encontramos ciertas indicaciones de interferencia de las vacunas antisarampiónosa y antiamarílica, tanto de una en la otra y como de cualquiera de ellas en la mitad vacunal. Una de las posibles explicaciones de este caso y de otros ejemplos recientes de interferencia entre virus atenuados es la producción de inter-

ferón (8). Es bien conocida (2) la inducción del interferón en cultivos celulares por virus de sarampión y vacunales, y, recientemente, en nuestro laboratorio se encontró que el interferón se produce en cultivos tisulares infectados con virus de fiebre amarilla (Hopps *et al.*, datos inéditos).

En el curso de infecciones atenuadas de sarampión (20) y fiebre amarilla (27) en el hombre, se puede encontrar interferón circulante en el suero. No obstante, la vacunación antivariólica de personas susceptibles da lugar a una producción de interferón que puede hallarse en forma localizada pero no generalizada (26). Estas características se resumen en el cuadro 4. Conviene señalar que, en nuestro estudio, los dos virus que producen interferón circulante causaron interferencia con los demás componentes de la vacuna, mientras que la vacuna antivariólica, que sólo produce interferón localmente perceptible, no causó interferencia demostrable con los demás virus de las mezclas.

Conclusiones

De estas observaciones pueden deducirse varias conclusiones prácticas. Si el interferón circulante que se produce en respuesta a la vacunación antisarampionosa o antiamarílica es de importancia esencial en la interferencia, tal vez la inoculación simultánea de vacunas en distintos puntos no ofrezca ninguna ventaja sobre el empleo del producto mixto. Además, la práctica favorecida en el pasado por algunos grupos de investigadores (16) de aplazar la vacunación antivariólica hasta los cuatro días o más, posteriores a la inocu-

lación antiamarílica, no parece aconsejable, ya que cabe esperar la máxima interferencia. El aplazamiento de la vacunación antivariólica hasta varios días después de la inoculación con virus de sarampión atenuado permitió bloquear completamente la reacción cutánea al virus vacunal (21). El período de supresión efectiva de la vacunación antivariólica correspondió al del interferón circulante inducido por el sarampión.

Trabajos recientes han indicado que el grado de atenuación de un virus puede correlacionarse con su capacidad para inducir la producción de interferón (17, 18). En este caso, cabe esperar que un mayor número de cepas atenuadas del mismo virus resulten menos satisfactorias que otras cepas para su empleo en vacunas mixtas. Por ejemplo, no debe suponerse que la experiencia clínica obtenida con la administración simultánea de vacunas antisarampionosas Enders, nivel B y de virus vacunal es aplicable a la vacuna antisarampionosa de tipo Schwarz y a la antivariólica, inoculadas simultáneamente.

Puesto que puede producirse comúnmente cierto grado de interferencia en las infecciones dobles es importante ensayar minuciosamente toda nueva mezcla que se prepare, teniendo presente que las pequeñas diferencias en cuanto a la dosis, cepas y vía de inoculación de la vacuna pueden ejercer un efecto pronunciado sobre la eficacia.

En el presente análisis, se ha evaluado la reducción de la eficacia de la vacuna como resultado de la asociación de vacunas víricas exclusivamente sobre la base de la disminución de los niveles de anticuerpos. En realidad, la importancia de esta observación no está muy clara puesto que son pocos los datos disponibles sobre la correlación entre el nivel de anticuerpos y la inmunidad protectora contra muchos agentes. Indudablemente, en el caso del virus del sarampión parece que cualquier nivel demostrable de anticuerpos es una indicación de inmunidad firme; lo mismo podría decirse del virus de la rubéola. Además, al evaluar los datos

CUADRO 4—Inducción de interferón por los virus utilizados para la vacunación humana.

Virus infectante	Interferón hallado		
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	
		Local	Circulante
Sarampión atenuado	+ ^a	+ ^a	No ensayado
Fiebre amarilla 17-D	+ ^a	+ ^a	No ensayado
Vaccinia	+ ^a	0	+

^a Véase el texto para las referencias.

sobre la respuesta de anticuerpos con vacunas mixtas, la fecha en que se comprueban los sueros puede resultar sumamente importante. Es posible que la producción de anticuerpos se retrase durante el período en que está presente el interferón, pero que ocurra un poco más tarde. En nuestros estudios, fue necesario obtener muestras de suero entre los 18 y los 20 días posteriores a la vacunación; cabe preguntar, de todas maneras, si se habría observado un aumento de los niveles de anticuerpos variólicos en muestras recogidas unas semanas más tarde. Otros estudios publicados arrojan poca luz sobre esta cuestión, ya que en muchos de ellos no se efectuaron los ensayos de anticuerpos, y en otros las determinaciones de anticuerpos se hicieron sólo en un período fijo posterior a la inoculación.

Al proceder a una evaluación general de la viabilidad del empleo de vacunas mixtas, el factor de carácter práctico debe ponderarse detenidamente respecto al de la posible interferencia entre los componentes de la vacuna. Según parece, una apropiada selección y proporción de las vacunas destinadas a la administración mixta o simultánea, junto con la debida consideración de las vías y técnicas de inoculación, permitiría el logro del máximo beneficio de los futuros programas de medicina preventiva. En la actualidad, son ya muchas las posibilidades que ofrecen las vacunas mixtas, y en lo futuro serán todavía mayores.

Resumen

Desde hace muchos años se han empleado mezclas de vacunas de bacterias muertas y toxoides, y existen perspectivas, igualmente interesantes, de inmunización mediante el empleo de mezclas de agentes vivos, especialmente virus atenuados. Los distintos tipos de preparaciones que sería posible combinar de diferentes maneras, o aplicar simultáneamente en distintos sitios, incluyen vacunas contra la viruela, la fiebre amarilla, el sarampión, la parotiditis infecciosa, la

rubéola, la poliomielitis y la tuberculosis (BCG). La vacuna oral trivalente contra la poliomielitis es una mezcla de materiales víricos vivos que ha alcanzado una gran difusión.

En Africa se escarificó a muchos millones de personas con una mezcla de vaccinia obtenida de linfa de ternera y la cepa neurotrópica francesa del virus de la fiebre amarilla. En los últimos años, los rusos realizaron pruebas con vacunas mixtas de virus vivos de la viruela y la parotiditis, con resultados alentadores, lo mismo que los estudios clínicos llevados a cabo en Africa, sobre vacunas contra viruela y sarampión y vacunas anti-variólica, antisarampionosa y anti-amarilica (cepa 17-D) aplicadas con inyector de aire comprimido. Las mezclas inocuas y eficaces ofrecen enormes ventajas a los trabajadores de salud en zonas en vías de desarrollo. En ellas, la ejecución de programas ofrece tales dificultades, que en muchas regiones no pueden esperarse visitas muy frecuentes de los grupos de vacunación. En esas condiciones, la única solución práctica para el control de ciertas enfermedades endémicas es la vacunación mixta o simultánea.

Las preparaciones de agentes vivos mixtos suponen dos consideraciones básicas: inocuidad y eficacia. Si bien hay pocos datos que sugieran que las infecciones dobles debidas a cualquiera de los virus atenuados activan las reacciones a la vacuna, las pruebas existentes indican que el efecto recíproco de los virus puede, en ciertas condiciones, disminuir la respuesta de anticuerpos. Por ejemplo, las infecciones producidas por virus atenuados del sarampión y la fiebre amarilla pueden eliminarse mutuamente, e influir sobre la respuesta de anticuerpos a la vacuna anti-variólica inoculada simultáneamente. La mayor parte de los virus vivos empleados en las vacunas pueden originar la producción de interferón en las células huéspedes infectadas; en realidad, esta propiedad explicaría, en parte, la pérdida de virulencia experimentada por esas cepas atenuadas. Mientras que, *in vivo*, quizá pueda demostrarse

la acción recíproca entre muchos de esos agentes, a los efectos prácticos, deberían buscarse productos mixtos con cantidades cuidadosamente seleccionadas de cada uno de los componentes, de manera que no se produjera una disminución significativa de la respuesta inmunitaria. Estas considera-

ciones, sin embargo, demuestran la necesidad de realizar minuciosos estudios clínicos y de laboratorio, antes de recomendar el empleo de nuevas mezclas, o aun de mínimas modificaciones en los componentes de las vacunas de virus vivos ya existentes, ya sean mixtas o de administración simultánea. □

REFERENCIAS

- (1) Cutchins, E., Warren, J. y Jones, W. "The Antibody Response to Smallpox Vaccination as Measured by a Tissue Culture Plaque Method" *J Immun* 85:275-283, 1960.
- (2) De Maeyer, E. y Enders, J. F. "An Interferon Appearing in Cell Cultures Infected with Measles Virus." *Proc Soc Exp Biol Med* 107:573-578, 1961.
- (3) Dick, G. W. y Horgan, E. S. "Vaccination by Scarification with a Combined 17D Yellow Fever and Vaccinia Virus." *J Hyg (Camb)* 50:376-383, 1952.
- (4) Elisberg, B. L., McCown, J. M. y Smadel, J. E. "Vaccination against Smallpox. II. Jet Injection of Chorio-Allantoic Membrane Vaccine." *J Immun* 77:340-350, 1956.
- (5) Froeschle, J. E. y Casey, H. "Simultaneous Administration of Oral Polio Vaccine and Globulin-Modified Attenuated Measles-Virus Vaccine." *J Pediat* 66:1031-1034, 1965.
- (6) Hahn, R. G. "A Combined Yellow Fever-Smallpox Vaccine for Cutaneous Application." *Amer J Hyg* 54:50-70, 1951.
- (7) Horstmann, D. M., Paul, J. R., Goddenne-McCrea, M., Green, R. H., Opton, E. M., Holtz, A. I. y Niederman, J. C. "Immunization of Preschool Children with Oral Poliovirus Vaccine (Sabin)." *JAMA* 178: 693-701, 1961.
- (8) Isaacs, A. y Lindenmann, J. "Virus Interference. I. The Interferon." *Proc Roy Soc (Biol)* 147:258-267, 1957.
- (9) Lennette, E. H., "Serologic Reactions in Viral and Rickettsial Infections." En *Viral and Rickettsial Infections of Man*. Rivers and Horsfall Editores. Filadelfia: Lip-pincott, págs. 230-234, 1959.
- (10) Lin, H. T. "A Study of the Effect of Simultaneous Vaccination with BCG and Smallpox Vaccine in Newborn Infants." *Bull WHO* 33:321-336, 1965.
- (11) Meers, P. D. "Combined Smallpox-17D Yellow Fever Vaccine for Scratch Vaccination." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 53:196-201, 1959.
- (12) Meers, P. D. "Further Observations on 17D Yellow Fever Vaccination by Scarification, with and without Simultaneous Smallpox Vaccination." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 54:493-501, 1960.
- (13) Meyer, H. M., Jr., Brooks, B., Douglas, R. D. y Rogers, N. G. "Measles Serologic Standards." *Amer J Dis Child* 103:495-502, 1962.
- (14) Meyer, H. M., Jr., Hostetler, D. D., Jr., Bernheim, B. C., Rogers, N. G., Lambin, P., Chassary, A., Labusquière, R. y Smadel, J. E. "Response of Volta Children to Jet Inoculation of Combined Live Measles, Smallpox and Yellow Fever Vaccines." *Bull WHO* 30:783-794, 1964.
- (15) Meyer, H. M., Jr. "Field Experience with Combined Live Measles, Smallpox and Yellow Fever Vaccines." *Arch Ges Virusforsch* XVI:365-366, 1965.
- (16) Ministerio de Salud y Servicio de Laboratorio de Salud Pública "Innoculation and Vaccination of Travellers." *Monthly Bull Minist Health (London)* 8:36, 1949.
- (17) Parkman, P. D., Meyer, H. M., Jr., Kirscheinstein, R. L. y Hopps, H. E., "Attenuated Rubella Virus. I. Development and Laboratory Characterization." Presented at the 66th meeting of the American Pediatric Society (Atlantic City, New Jersey), 27 April 1966.
- (18) Parkman, P. D., Meyer, H. M., Jr., Kirscheinstein, R. L. y Hopps, H. E. "Attenuated Rubella Virus. I. Development and Laboratory Characterization." *New Eng J Med* 275: 569-574, 1966.
- (19) Peltier, M. "Yellow Fever Vaccination, Simple or Associated with Vaccination against Smallpox, of the Populations of French West Africa by the Method of the Pasteur Institute of Dakar." *Amer J Public Health* 37:1026-1032, 1947.
- (20) Petralli, J. K., Merigan, T. C. y Wilbur, J. R. "Circulating Interferon after Measles Vaccination." *New Eng J Med* 273: 198-201, 1965.
- (21) Petralli, J. K., Merigan, T. C. y Wilbur, J. R. "Action of Endogenous Interferon against Vaccinia Infection in Children." *Lancet* II:401-405, 1965.
- (22) Rosen, L. "Hemagglutination and Hemagglutination-Inhibition with Measles Virus." *Virology* 13:139-141, 1961.
- (23) Sabin, A. B., Ramos-Alvarez, M., Alvarez-

- Amézquita, J., Pelon, W., Michaels, R. H., Spigland, I., Koch, M. A., Barnes, J. M. y Rhim, J. S. "Live, Orally-Given Poliovirus Vaccine; Effects of Rapid Mass Immunization on Population under Conditions of Massive Enteric Infection with Other Viruses." *JAMA* 173:1521-1526, 1960.
- (24) Smorodintsev, A. A. "New Data on Live Vaccines against Poliomyelitis, Mumps and Measles." *Prog Med Virol* 3:245-310, 1961.
- (25) Weibel, R. E., Stokes, J., Jr., Buyank, E. B., Hilleman, M. R. y Grunmeier, P. W. "Clinical-Laboratory Experience with Combined Dried Live Measles-Smallpox Vaccine." *Pediatrics* 37:913-919, 1966.
- (26) Wheelock, E. F. "Interferon in Dermal Crusts of Human Vaccinia Virus Vaccinations Possible Explanation of Relative Benignity of Variolation Smallpox." *Proc Soc Exp Biol Med* 117:650-653, 1964.
- (27) Wheelock, E. F. y Sibley, W. A. "Circulating Virus, Interferon and Antibody after Vaccination with 17D Strain of Yellow Fever Virus." *New Eng J Med* 273:194-198, 1965.

Combined Measles-Smallpox and Other Vaccines (Summary)

Combinations of killed bacterial vaccines and toxoids have been in use for many years. There are equally attractive prospects for immunization with mixtures of living agents, especially live attenuated viruses. Types of preparations that could possibly be combined in various ways, or used simultaneously at different inoculation sites, include vaccines for smallpox, yellow fever, measles, mumps, rubella, poliomyelitis and tuberculosis (BCG). Trivalent oral poliovirus vaccine is a combined live virus material that has seen extensive use.

In Africa many millions of persons have been scarified with a mixture of calf lymph-propagated vaccinia and the French neurotropic strain of yellow fever virus. Russian trials in recent years with combined live measles and mumps virus vaccines have been promising, as have clinical studies in Africa with jet-injected measles and smallpox, and measles, smallpox, and yellow fever (17-D strain) vaccines. Safe, effective combined products offer tremendous advantages for health workers in developing areas. Here, problems of program implementation are such that the residents of many geographic regions can expect visits by vaccination teams infrequently. Under these conditions combined or simultaneous vaccinations may be

the only realistic answer to control of certain endemic diseases.

The two prime considerations in combined preparations of living agents are (1) safety and (2) efficacy. While there has been little to suggest that dual infections with any of the attenuated viruses potentiates vaccine reactions, evidence does indicate that viral interference may, under certain conditions, lower the antibody response. For example, attenuated measles and yellow fever virus infections can be mutually suppressive and can influence the antibody response to simultaneously inoculated smallpox vaccine. Most of the live viruses used in vaccines are capable of evoking interferon production in infected host cells; indeed this property may in part explain the loss of virulence by these attenuated strains. While *in vivo* interference can probably be shown between many of these agents, as a practical matter it should be possible to devise combined products containing carefully selected amounts of each component that would not lead to significant reduction in the immune response. These considerations, however, demonstrate that careful clinical as well as laboratory studies should precede recommendation for use of new combined products or even minor modifications in the components of existing combined or simultaneously administered live virus vaccines.

A Vacina Combinada contra Sarampo e Varíola e Outras (Resumo)

As combinações de toxóides com vacinas de bactérias mortas estão em uso há muitos anos. Há perspectivas igualmente atraentes de imunização com misturas de agentes vivos, sobretudo vírus atenuados. Entre os tipos de preparados

que talvez pudessem ser combinados de várias maneiras ou usados simultaneamente em distintas áreas de inoculação, acham-se as vacinas contra a varíola, a febre amarela, o sarampo, a parotidite infecciosa, a rubéola, a poliomielite e

a tuberculose (BCG). A vacina antipoliomielítica oral trivalente é uma combinação de vírus vivos que tem sido muito utilizada.

Na África, muitos milhões de pessoas têm sido vacinadas, por escarificação, com uma vacínia preparada com linfa de vitela e a raça neurotrópica francesa do vírus da febre amarela. As experiências russas dos últimos anos com as vacinas combinadas de vírus vivos do sarampo e da parotidite infecciosa têm sido promissoras, assim como também os estudos clínicos que se realizam na África com vacinas de sarampo e varíola e de sarampo, varíola e febre amarela (raça 17-D) administradas com injetor a pressão. Os produtos combinados eficazes e seguros são de enorme vantagem para os funcionários de saúde pública nas regiões em desenvolvimento. As dificuldades nessas regiões impedem a visita freqüente e regular das turmas de vacinação, de modo que as vacinações combinadas ou simultâneas constituem, às vezes, a única medida realística contra determinadas endemias.

As duas considerações principais na utilização das combinações de agentes patológicos vivos são (1) a segurança e (2) a eficácia. Se pouco tem havido que sugira a possibilidade de reação vacinal propiciada por infecção dupla

com quaisquer vírus atenuados, há indícios seguros de que a interferência dos vírus pode, em determinadas condições, diminuir a produção de anticorpos. Por exemplo, as infecções com vírus de sarampo e febre amarela atenuados podem ser reciprocamente supressivas e influenciar a produção de anticorpos induzida pela inoculação simultânea de vacina anti-variolica. A maioria dos vírus vivos utilizados nas vacinas é capaz de provocar a produção de interferon nas células hospedeiras infetadas; na verdade, essa propriedade pode explicar, em parte, a perda de virulência dessas amostras atenuadas. Conquanto *in vivo* se possa provavelmente demonstrar a ocorrência de interferência entre muitos desses agentes, deveria ser possível, na prática, preparar combinações que, contendo quantidades cuidadosamente determinadas de cada componente, não produzissem diminuição significativa da reação imune. Estas considerações demonstram, porém, que a recomendação de novos produtos combinados ou mesmo de ligeiras modificações dos componentes das vacinas de vírus atenuados combinadas ou simultaneamente administradas ora em uso deve ser precedida de estudos clínicos e de laboratório cuidadosos.

Des vaccins mixtes antirougeoleux et antivarioliques et autres (Résumé)

On a utilisé depuis de nombreuses années des combinaisons de vaccins bactériens tués et de toxoïdes. Il existe également d'excellentes perspectives pour l'immunisation à l'aide de mélanges d'agents vivants, notamment de virus vivants atténués. Parmi les types de préparations qui pourraient être éventuellement combinés de diverses manières, ou utilisés simultanément à différents endroits d'inoculation, il convient de mentionner les vaccins contre la variole, la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la poliomyélite et la tuberculose (BCG). Le vaccin du virus poliomyélitique trivalent, administré par voie buccale, est une substance constituée de virus vivants qui a été largement utilisée.

En Afrique, des millions de personnes ont été scarifiées à l'aide d'un mélange de vaccine reproduite par la lymphée de veau et de la souche neurotropique française du virus de la fièvre jaune. Des expériences russes effectuées au cours des dernières années avec les virus-vaccins mixtes vivants de rougeole et d'oreillons offrent d'excellentes perspectives, de même que les études cliniques entreprises en Afrique au moyen de vaccins de rougeole et variole, et de

rougeole, variole, et fièvre jaune (souche 17-D), administrés par injection à pression. Des produits mixtes inoffensifs et efficaces offrent d'énormes avantages pour les travailleurs sanitaires des régions en voie de développement. Là, les problèmes que pose l'exécution des programmes sont tels que les habitants de nombreuses régions géographiques ne peuvent s'attendre que rarement à des visites d'équipes de vaccination. Dans ces conditions, les vaccinations concomitantes ou simultanées sont peut-être la seule solution réaliste à la lutte contre certaines maladies endémiques.

Les deux principaux points à considérer dans les préparations mixtes d'agents vivants sont 1) l'innocuité et 2) l'efficacité. Alors que rien n'indique que des infections doubles par l'un des virus atténués rendent possible des réactions vaccinales, l'expérience a montré que l'interférence virale pourrait, dans certaines conditions, abaisser la réaction des anticorps. Par exemple, des infections par les virus atténués de la rougeole et de la fièvre jaune peuvent être mutuellement suppressives et influer sur la réponse des anticorps au vaccin antivariolique inoculé simultanément. La plupart des virus

vivants utilisés dans les vaccins sont capables de susciter la production d'interféron dans les cellules hôtes infectées; en effet, cette propriété pourrait expliquer en partie la perte de virulence de ces souches atténuées. Alors que l'interférence *in vivo* existe probablement parmi un grand nombre de ces agents, il devrait être possible, du point de vue pratique, de mettre au point des produits mixtes contenant des quantités minutieusement sélectionnées de chaque

composant qui n'entraîneraient pas une diminution sensible de la réponse immunitaire. Ces considérations montrent toutefois que des études cliniques approfondies ainsi que des études en laboratoire devraient précéder toute recommandation d'utiliser les nouveaux produits mixtes ou même des modifications insignifiantes des composants des virus-vaccins vivants existants, administrés ensemble ou simultanément.

19° ANIVERSARIO DEL INCAP

El próximo mes de septiembre, cumple el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) diecinueve años de vida, que significan un período de constante dedicación al cumplimiento de los objetivos que se le señalaran al ser creado.

La necesidad, que ahora se reconoce al más alto nivel político en el Continente, de utilizar la ciencia y la tecnología como factor indispensable para el desarrollo, se hizo sentir y recibió el apoyo unánime de los funcionarios de salud de los países centroamericanos ya en 1949. Durante este lapso, y con la ayuda de la OPS y otros organismos, el INCAP ha venido a constituir una entidad de estudio y enseñanza, un ejemplo en su campo para todo el mundo.

Entre los obstáculos a la aplicación de los conocimientos en materia de nutrición, pueden señalarse como transcendentales los que condicionan la producción y disponibilidad de alimentos para satisfacer las necesidades mínimas, los factores culturales y educativos que determinan hábitos alimentarios y la capacidad económica para satisfacer la demanda de alimentos indispensables y propiciar condiciones de salud.

Con el movimiento progresista de integración, del que el INCAP mismo fue uno de los logros más tempranos y certeros, se ha comenzado ya la lucha por la solución de esos problemas. El INCAP es el mejor exponente del mantenimiento de ese esfuerzo, orientado hacia el desarrollo socioeconómico de la región, que cuenta, como componente fundamental, con un plan de acción bien definido en materia de nutrición y alimentos.